Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Über das Verhältnis von Brom zu Chlor im Blute und im Gehirn bei Brombehandlung mit oder ohne Kochsalz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von
Robert Aeschbacher
von Radelfingen

193

1942.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Über das Verhältnis von Brom zu Chlor im Blute und im Gehirn bei Brombehandlung mit oder ohne Kochsalz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von
Robert Aeschbacher
von Radelfingen

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 4. März 1942.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Muralt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Brom im Organismus. Das Verhältnis Brom-Chlor.

Brom ist wohl auch heute noch das führende Mittel in der Behandlung der idiopathischen und der symptomatischen Epilepsie, wie auch der Nervosität. Dabei wird ganz allgemein die Brom-Darreichung mit einer gleichzeitigen Herabsetzung der Chlor (Na Cl)-Zufuhr durchgeführt. Die Anregung zu dieser Art und Weise der Brom-Medikation gaben seinerzeit Richet und Toulouse (3), die an ihren Patienten eine gesteigerte Brom-Wirkung feststellen konnten, wenn sie dabei die Kochsalzmenge in der Nahrung einschränkten. Später zeigten von Nencki und Schoumow (5) experimentell, daß das Chlor im Organismus durch das Brom substituiert wird; sie waren nämlich in der Lage, bei Brom-Darreichung einen Teil der HCl im Magensaft dadurch zu ersetzen. Dieser Ersatz der HCl durch die HBr erfolgt nach dem Molekulargewicht (81 : 36,5). Nach fortgesetzter Brom-Zufuhr fanden sie den größten Brom-Gehalt in denjenigen Organen, die sonst die größte Chlor-Menge aufweisen. Seither wurde eine große Zahl von Arbeiten über die Wirkungsweise der beiden Halogene, bezw. ihrer Salze und Verbindungen durchgeführt.

Das Brom ist ein körperfremder Stoff. Doch finden sich im normalen Organismus regelmäßig Spuren davon, weil allen Nahrungssalzen, speziell dem Kochsalz, immer kleinste Mengen anhaften. Die Ausscheidung geschieht vorwiegend aber sehr langsam durch die Nieren und beginnt erst nach Erreichung eines bestimmten Blut-Bromspiegels. Es wird also Brom retiniert, und der Nachweis gelingt auch noch lange Zeit nach der Verabreichung (Leipert 6). Brom wird vor allem im zirkulierenden Blut zurückgehalten, und hier weist das Plasma etwa doppelt so viel davon auf wie die roten Blutkörperchen (6). Aber auch in allen andern Körperflüssigkeiten und Organen finden sich Brom-Ionen. Von diesen Organen enthält das Gehirn nur wenig, obschon das ZNS gegenüber gewissen organischen Brom-Verbindungen eine relative Affinität zeigt. Man spricht direkt von einer Neurotropie dieser Körper. Allerdings wies Zondek in der Hypophyse Brom nach und prägte den Ausdruck des „Schlafhormons".

Die Brom-Wirkung ist eine verschiedene, je nach der Menge, trotzdem aber eine spezifische und zeitigt in zunehmendem Sinne folgende hauptsächliche Erscheinungen (Bürgi 4, v. Nencki und Schoumow 5, Januschke 7, Ellinger und Kotake 8, Hermann und Freund 9, Meyer-Nobel 10):

Bei kleinen Dosen feststellbare Veränderungen lediglich in der chemischen Zusammensetzung des Blutes und in geringerem Maße in den andern Körperflüssigkeiten. Teilweise Verdrängung der Chlor-Ionen.

In stärkern Dosen deutliche Chlor-Verdrängung im ganzen Organismus und teilweiser Ersatz der biologischen Halogenfunktionen des Chlors. Therapeutischer Effekt gegenüber Erscheinungen von Übererregbarkeit der Großhirnrinde wie Epilepsie, Einschlafstörungen usw., aber auch der Medulla oblongata bei künstlich hervorgerufenen Kampherkrämpfen und des Rückenmarkes, das durch Strychnin oder Pikrotoxin in seiner Reflextätigkeit eine Steigerung erfahren hat.

Nach Verabreichung großer Dosen mehr oder minder rasches Auftreten einer akuten oder chronischen Brom-Vergiftung (Bromismus): Störungen der Sensibilität und Motilität bis zu einer Ataxie von zerebellärem Typus und narkotische Erscheinungen von längerer Dauer, Hautexantheme, vor allem Akne, ferner Rhinitis, Konjunktivitis, Herabminderung der intellektuellen Fähigkeiten. Letale Dosen führen prämortal zu einer von hinten nach vorn fortschreitenden Lähmung.

Unter all diesen Erscheinungen scheint das Verhältnis der beiden Halogene Brom und Chlor von hervorragender Bedeutung zu sein. Es wurde bereits festgestellt, daß Brom im Körper Chlor verdrängt und weitgehend auch ersetzen kann (3,5). Doch ist es umgekehrt möglich, Brom durch Chlor auszutreiben (4,8). Beide Stoffe wirken so, daß trotz gegenseitiger Substituierung der eine immer für das Vorhandensein eines gewissen Maßes des andern sorgt. Damit ist also nicht bloß eine Halogenkonstanz gewährleistet, sondern auch ein gewisses Verhältnis fixiert. Dieses Verhältnis — einmal erreicht — wird zähe festgehalten und beruht auf der Unfähigkeit der Niere, die beiden Körper von einander zu unterscheiden (Frey 11, Bodansky und Modell 22). Straub spricht drastisch von der „Farbenblindheit der Niere" den Halogenen gegenüber. Der Gehalt des Organismus

an Brom und Chlor geht somit parallel, er steigt gleichsinnig und fällt auch gleichsinnig, im Harn wie im Blut wie in allen übrigen Körperflüssigkeiten. Bloß der Liquor cerebrospinalis macht eine Ausnahme; hier ist das Verhältnis zugunsten des Chlor verschoben, und die Brom-Konzentration erreicht nie einen Wert, wie ihn das Donnangleichgewicht erfordern würde. Es wurde dies auf die Blut-Liquorschranke und ihre Selektivität gewissen Stoffen gegenüber zurückgeführt (Leipert und Watzlawek 12). Für die meisten Stoffe liegt diese Blut-Liquorschranke in den Plexus chorioidei der Hirnventrikel, und man durfte mit einem gewissen Recht annehmen, daß auch das Brom auf seinem Weg vom Serum in den Liquor hier seinen Regulator habe. Doch gelang es unlängst Wallace und Brodie (13) nachzuweisen, daß das Brom und überdies auch das Jod und einige andere Stoffe nicht durch den Plexus in den Liquor ausgeschieden werden, sondern *vom Blute direkt in das Nervengewebe eindringen.* Erst sekundär, nach Ablauf einer gewissen Zeit findet die Ausscheidung vom Nervengewebe in die Ventrikelflüssigkeit statt. Die Blut-Liquorschranke für Brom liegt somit in den Hirnkapillaren selbst oder in den perikapillären Vaskularräumen. Doch hat auch sie selektive Eigenschaften, was aus der Tatsache hervorgeht, daß für die so verwandten Körper Brom und Jod ganz verschiedene Schwellenwerte bestehen.

Die oben erwähnte Brom-Wirkung kann verstärkt, bzw. beschleunigt werden, wenn zugleich weniger Chlor verabreicht wird (Richet 1, Féré 2, Richet et Toulouse 3, Bürgi 4, Frey 9, Markwalder 17). Brom entfaltet offenbar seine optimale Wirkung im Organismus erst bei einem bestimmten Chlor-Gehalt, einem ganz spezifischen Brom-Chlorverhältnis, das eben eher erreicht wird, wenn wir dem Brom helfen, den dafür hinderlichen Chlor-Gehalt zu reduzieren. Dies bewirkt schon einfach die verminderte Chlor-Zufuhr. Diese Tatsache führte von Wyß (14) zu der Ansicht, daß es schließlich der Chlor-Mangel sei, der die „Brom-Wirkung" hervorrufe. Doch gelang es verschiedentlich, namentlich durch die Arbeiten von Januschke (7), zu beweisen, daß *die eigentliche Brom-Wirkung eben auf das Brom allein und nicht auf den Chlor-Mangel zurückzuführen ist* (Bernoulli 15). Der erwähnte Autor (7) konnte nämlich zeigen: Durch subkutan oder intravenös eingeführtes Chlor (NaCl) gelingt es nicht, die narkotischen Erscheinungen des durch Brom narkotisierten Tierkörpers

zu vermindern oder gar zu unterbrechen. Das könnte der Auffassung Raum geben, daß wohl das Brom das Chlor zu verdrängen vermag, nicht aber umgekehrt das Chlor das Brom. Wir erinnern uns aber der Feststellung, wie langsam Brom im Gegensatz zu Chlor ausgeschieden wird, und wie sehr an dem einmal fixierten Brom-Chlorverhältnis festgehalten wird. Dies und die weitere Beobachtung von Januschke, eine durch protrahierte übertherapeutische Brom-Dosen experimentell erzeugte chronische Brom-Vergiftung (von hinten nach vorn fortschreitende motorische Lähmung) durch Chlor-Verabreichung rückgängig zu machen, mögen ihn zu der Ansicht geführt haben, in der Brom-Therapie wohl eine Chlor-Armut mittels kochsalzarmer Diät herzustellen, zugleich aber eine möglicherweise auftretende Brom-Intoxikation durch gleichzeitige geringdosige Chlor-Zufuhr zu vermeiden.

Ich habe bis jetzt von der Brom-Wirkung gesprochen, ohne auf die eigentliche *Wirkungsform* desselben einzutreten. Es sind alle Autoren außer Hermann und Freund (9) zum übereinstimmenden Ergebnis gekommen, daß die biologischen Wirkungen des Brom auf das Brom-Ion (Br') zurückzuführen sind. So ist es tatsächlich gleichgültig, ob zur Erzielung eines Brom-Effektes $NaBr$ oder KBr herangezogen wird. Man kann auch andere Bromide verwenden, wie $MgBr_2$, NH_4Br, $CaBr_2$, doch tritt bei ihnen neben ihrer Brom-Wirkung auch die Eigenwirkung der Kationen in Erscheinung. Hermann und Freund untersuchten eine Reihe neuer organischer Brom-Verbindungen und kamen zum Schluß, daß die Brom-Wirkung nicht so sehr von der Menge des zugeführten Brom, sondern vielmehr von seiner Bindung im Molekül abhängt. Doch wiesen Januschke und Inaba (16) im Gegensatz dazu auf ihre Versuchsergebnisse hin, daß nämlich zahlreiche organische Brom-Präparate im akuten Versuch keine Brom-Wirkung entfalten, wenn das Brom-Ion nicht abgespalten wird. Ferner haben wir gesehen, daß die Brom-Wirkung auch vom Quotient Brom : Chlor abhängig ist, und dieses Verhältnis wiederum auf der Ionenform der beiden Halogene beruht. Ueberdies geben Hermann und Freund zu, daß gerade bei der Epilepsie der Antagonismus Brom-Chlor wichtig ist und damit ebenso sehr die zugeführte Brom-Menge wie die Art der Bindung. Bedeutungsvoll für eine Substanz, deren Angriffspunkt das ZNS ist, ist das Verhältnis Wasserlöslichkeit : Lipoidlöslichkeit. Jedenfalls ist ihre Eindringungs-

kraft in die Gehirnlipoide von diesem Verhältnis abhängig — Brom wird an die protoplasmatische Glia gebunden (9) — und dieses allerdings wiederum von der physikalisch-chemischen Form der verwendeten Substanz. Sollte wirklich die Eindringungskraft bloß auf bestimmte Molekularbindungen zurückzuführen sein, dann wäre es doch recht verwunderlich, daß sie ausgerechnet bei der Epilepsie keine Rolle spielen sollte. Ein solches Verhalten wäre nur damit zu erklären, daß bei der Epilepsie wirklich ein histio-chemisch verändertes Rindengewebe vorliegt. Solche Ergebnisse wurden aber bis heute noch nicht gezeitigt. Wohl ist es wahrscheinlich, und hierin mögen Hermann und Freund recht haben, daß ein organisches Brom-Präparat mit einer Bindung an gewisse Kohlenstoffkörper wie z. B. diejenigen aus der Fettreihe, lipoidlöslicher ist als Brom in dissoziierter Form. Doch ist es leicht denkbar, einen im Organismus vollzogenen Umbau des Stoffes oder eine „Maskierung" der Brom-Ionen anzunehmen. *Jedenfalls sind wir berechtigt, mit der biologischen Wirkung des Brom in Ionenform zu rechnen. Dies umso mehr, wenn wir auch das Verhältnis Brom:Chlor als für die Brom-Wirkung bedeutungsvoll ansehen.*

Zusammenfassend können wir über die Wirkungen des Brom und über das Brom-Chlorverhältnis folgendes sagen:

Brom hat gegenüber dem Organismus ganz spezifische Wirkungen. Sie hangen ab von der Brom-Menge bzw. von der Form (Br') und sind bereits ausführlich besprochen worden. Die für therapeutische Zwecke in Betracht kommenden Dosen wirken schwach narkotisch und setzen vor allem die Erscheinungen von Uebererregbarkeit der Großhirnrinde herab.

Brom substituiert teilweise Chlor, es kommt zu einer Einstellung eines Brom-Chlor-Gleichgewichtes, das der Organismus festzuhalten sich bemüht. Das Gleichgewicht ist abhängig vom Angebot der beiden Stoffe und ist überall im Organismus parallel laufend außer im ZNS und im Liquor cerebrospinalis, wo der Quotient zugunsten des Chlor verschoben ist.

Brom ist infolgedessen auch vom Chlor abhängig. Es wird lange retiniert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend durch die Niere, die aber den Blut-Brom-Spiegel nicht wesentlich beeinflußt, da sie sich ihm gegenüber indifferent erweist.

Aufgabe und Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

Der seinerzeitigen Anregung von Richet, Toulouse, von Nencki (1, 2, 3, 5) und andern mehr folgend, hat sich in der Brom-Medikation ganz allgemein der Grundsatz durchgesetzt, daß gleichzeitig mit der Brom-Zufuhr eine weitgehende Chlor (Kochsalz)-Einschränkung durchgeführt wird. Es hängt also die Brom-Zufuhr vom Kochsalzgehalt der Nahrung ab. So betrachten beispielsweise die meisten Kliniker eine Brom-Menge von 3—5 g pro die, bei einer Reduktion des Kochsalzes auf 10 g, als ausreichend für die protrahierte Behandlung einer anfallsarmen Epilepsie (Hiller 23). Sie kann sogar entsprechend verringert werden bei Verminderung der Kochsalzzufuhr. Da der normale Tagesbedarf an NaCl zwischen 6 und 15 g liegt, braucht demzufolge die Einschränkung im allgemeinen gar nicht wesentlich zu sein. Trotzdem wird regelmäßig eine für den Patienten recht fühlbare Reduktion vorgenommen, und laut verschiedenen Autoren (2, 3) soll es mit diesem bloßen Chlor-Entzug möglich sein, leichte Fälle von Epilepsie anfallsfrei zu halten. Diese weitgehende Folgerung hat jedoch genauerer Untersuchung nicht standgehalten (4, 17), und es zeigte sich, daß die Ansicht jedenfalls nicht richtig ist, wonach dem Chlor eine spezifische, Anfälle auslösende Noxe zugeschrieben wird. Dagegen wird zugegeben, daß brüske Schwankungen in der Chlor-Zufuhr dem Epileptiker gefährlich werden können (17). Bürgi (4) kommt zum Schluß, daß — wie unter den schon ausführlich besprochenen normalen Verhältnissen — ebenso bei der Epilepsiebehandlung einzig und allein dem Brom spezifische Brom-Wirkungen zukommen. Januschke (7) schlägt sogar vor, bei der Brom-Verabreichung gleichzeitig die halbe Menge Chlor (NaCl) beizufügen, wohlverstanden bei kochsalzarmer oder -freier Diät.

Dies sind also verschiedene und zum Teil widersprechende Ansichten. Weil nun gerade für das ZNS andere Verhältnisse vorliegen und das Brom-Chlor-Verhältnis ein anderes ist als im übrigen Körper, die eigentliche Brom-Therapie aber hier ihren Angriffspunkt findet, schien es von einigem Interesse, die Abhängigkeit der beiden Halogene von einander speziell im ZNS zu studieren. Die Frage wurde unseres

Wissens noch nicht eingehend erörtert. Würde es möglich sein nachzuweisen, daß eine Chlor-Reduktion keinen entsprechenden Mehrgehalt an Brom im Gehirn bedingt, so wäre es ja dann überflüssig, die Patienten mit einer kochsalzarmen und sogar kochsalzfreien Diät zu quälen. Könnte man aber umgekehrt zeigen, daß der Quotient sich damit eindeutig zugunsten des Brom verschiebt, so hätte die kochsalzarme Therapie eine klare Bestätigung erfahren. Vielleicht ließen sich überdies Schlüsse ziehen, welches mengenmäßig das günstigste Verhältnis darstellen würde, obschon dieses ja sicher individuellen Schwankungen weitgehend unterliegen wird. Das Hauptproblem läuft dabei schließlich auf die Frage hinaus:

Hat es einen Sinn, dem mit Brom zu behandelnden Patienten einen fühlbaren Chlor (Kochsalz)-Entzug zuzumuten? Wenn ja, ist es zweckdienlich, den täglichen Brom-Dosen nach dem Vorschlag von Januschke von vornherein Chlor (NaCl) beizufügen?

Geht man von dem Gedanken aus, daß für die Behandlung von Epilepsie und Nervosität das Brom-Ion maßgebend ist — was jetzt festzustehen scheint — so müßte man annehmen, der Brom-Spiegel im Blut bzw. im Gehirn sei für die Brom-Wirkung maßgebend. Anhand des Brom-Spiegels im Blut bzw. im ZNS kann auch der Entscheid herbeigeführt werden, ob Chlor-Mangel oder kleinere Mengen Chlor unter dem gleichen Verhältnis den Blut-Brom-Spiegel oder ZNS-Brom-Spiegel beeinflussen.

Versuchsanordnung und Methodik.

A. Tierversuche.

Als Versuchstiere dienten weiße Ratten. Sie hatten zu Beginn ihrer Auswahl ein Durchschnittsgewicht von 191 g. Die Tiere wurden regelmäßig gewogen und die Gewichte auf der nachfolgenden Tabelle aufgetragen, die ich noch zu diskutieren haben werde. Die Nahrung bestand aus: klein geschnittenem Brot, meist mit Milch oder dann mit Wasser genügend durchfeuchtet; ab und zu etwas gekochten Mais oder Haferkörner. Um den notwendigen Vitaminbedarf zu decken, kriegten die Tiere zweimal wöchentlich Gemüseabfälle. Bei dieser relativ kochsalzarmen Kost gediehen sie prächtig, waren sehr lebhaft, aggressiv, das Fell blieb glatt und sie wurden langsam aber stetig schwerer.

Ueber längere Zeit, im Minimum 3 Wochen, wurden dann verschiedenen Tieren neben dieser Nahrung täglich folgende Lösungen verabreicht:

A) Serie von 10 Tieren Na Br, 10%ige Lösung, je 0,4 ccm,
B) Serie von 7 Tieren Na Br, 10%ige Lösung + Na Cl, 2%ige Lösung, je 0,4 ccm,
C) Serie von 7 Tieren Na Br, 10%ige Lösung + Na Cl, 10%ige Lösung, ebenfalls in einer Menge von je 0,4 ccm.

12 Tiere wurden als Kontrolltiere gehalten und bekamen Normalkost. Die Verabreichung der Lösungen erfolgte in Anlehnung an die von Behrens angegebene Methode (18) vermittelst einer Magensonde. Die Sondierung wurde mit einer Spritzennadel durchgeführt, deren freies Ende durch ein Stückchen biegsamen dünnen Nélaton-Katheters geschützt war.

Nach 3 Wochen wurden die Tiere sukzessive getötet und ihr Blut und Gehirn einer quantitativen Brom-Bestimmung unterzogen, mit den verbleibenden die begonnene Sondenfütterung fortgesetzt. Das *Blut* wurde möglichst durch direkte Herzpunktion zu gewinnen gesucht, nachdem der Thorax eröffnet war. Es konnten so verschieden große Mengen gewonnen werden, maximal 4,442 ccm. Es wurde mit 5 ccm dest. Wasser hämolysiert und darauf verascht. Das *Gehirn*

war relativ leicht frei zu legen. Das Organ wurde genau gewogen und dann mit dest. Wasser sorgfältig abgespült, um das anhaftende Blut möglichst zu entfernen. Darauf wurde es zerschnitten und zerkleinert und im Mörser mit wenig dest. Wasser fein verrieben. Die Veraschung war die gleiche wie für das Blut.

Interessant waren die deutlich erkennbaren Veränderungen der behandelten Tiere: das Durstgefühl stieg ganz allgemein beträchtlich, und die Tiere tranken mehr als normal, wie es schien, am meisten diejenigen aus der Versuchsreihe C (10 % NaBr + 10 % NaCl). Dafür ging die Freßlust zurück. Die Motilität nahm stark ab, die Tiere blieben die längste Zeit zusammengekauert an einem Knäuel liegen, dem Lichte abgewendet. Sie putzten sich schlecht, das Fell wurde struppig, und die Haare fielen leicht aus, manchmal blieben ganze Büschel zurück. Der Harn der Tiere aus der Serie C wurde stark gelb und war offenbar recht konzentriert, weniger derjenige aus den Serien B und A. Offenbar blieben bei allen Versuchen die Bedingungen der Harnverdünnung und -konzentration nur dem Gehalt an Chlor (NaCl) im Wesentlichen unterstellt, eine Bestätigung der Annahme, daß die Niere ein für Brom indifferentes Organ darstellt (4, 11, 22).

Interessehalber wurde aus je einer Serie die *Leber* histologisch untersucht. Die Anregung dazu gab ein von Bangerter (19) festgestellter Befund, wonach er bei NaCl-arm gemachten Tieren folgende pathologische Veränderungen sah:

a) (statt NaCl mit KCl behandelt) Leberzellen groß und breit. In den Glissonschen Scheiden vielfach Vermehrung von Lymphocyten. In den Leberzellen mehrfach fein- bis mittelgroßtropfige Verfettung (besonders in den subkapsulären Bezirken). Auch vereinzelte Kupffersche Sternzellen reichlich verfettet.

b) (NaCl 1 %) Verfettung einzelner Leberzellen. Hie und da Verfettung der Kupfferschen Sternzellen.

Da aber unter diesen Tieren eine Stallinfektion von Pseudotuberkulose aufgetreten war, konnte nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die erwähnten Leberveränderungen darauf oder auf die Kationen-Wirkung oder auf den Chlor-Mangel zurückzuführen waren.

Unsere vergleichende histologische Untersuchung ergab für die Tiere der C-Versuchsreihe (10 % NaBr + 10 % NaCl) folgenden Befund:

Kapillaren im Zentrum der Läppchen oft leicht erweitert und blutreich. Leberzellbalken hie und da im Zentrum oder in der

Peripherie der Läppchen fein- bis mittelgroßtropfig verfettet. Glissonsche Scheiden zart.

Bei den übrigen Versuchsreihen konnte kein pathologischer Befund erhoben werden; insbesondere zeigten die chlorärmsten Tiere der Serie A *keine* Verfettung der Leber, und wir müssen die von Bangerter gefundene pathologische Veränderung auf andere ursächliche Momente beziehen. Warum es bei den chlorreichsten Tieren der Reihe C (10 % NaBr + 10 % NaCl) zu einer Leberverfettung kam, kann an dieser Stelle nicht untersucht werden.

B) Methodik der Brom-Bestimmung.

Aus einer ganzen Anzahl von Brom-Bestimmungsmethoden wählten wir diejenige von Leipert und Watzlawek (20), die wohl gegenwärtig trotz relativ einfacher Durchführung die genaueste ist. Unlängst veröffentlichten Brodie und Friedman (21) eine prinzipiell genau gleiche Methode, die aber unseres Erachtens weder einfacher noch genauer ist. Die Leipertsche Methode beruht auf folgendem *Prinzip:* Die zu untersuchende Substanz wird in geschlossener Apparatur mit Chromschwefelsäure zerstört und das entweichende Brom in vorgelegter Natronlauge gebunden. Durch unterchlorige Säure wird das gebildete Bromid zu Bromat oxydiert und jodometrisch bestimmt.

Versuchsergebnisse

I. Der Bromgehalt des Blutes und des Gehirnes.

Die gefundenen Blut- bzw. Gehirn-Brommengen, in nachfolgender Tabelle angeführt, entsprechen nicht den wirklichen, vielmehr sind diese schon je auf 1 ccm Blut und auf 1 g Gehirn umgerechnet.

Wir verstehen unter

A) die Tiere, die NaBr in 10 %iger Lösung erhielten,
B) Tiere mit 10 % NaBr + 2 % NaCl und
C) Tiere mit 10 % NaBr + 10 % NaCl.

Versuchsreihe A

Anzahl der Tage Verabreichung der Lösung A	Gefundene Brom-Mengen in g	Quotient aus Gehirn-Brommenge und aus Blut-Brommenge
20 Tage	0,000166 (Blut) 0,000142 (Gehirn)	0,855
23 Tage	0,001220 0,000331	0,271
	0,001338 0,000282	0,212
24 Tage	0,000105 0,000078	0,748
28 Tage	0,000411 0,000141	0,344
29 Tage	0,000437 0.000041	0,094
32 Tage	0,000162 0,000135	0,833
40 Tage	0,000191 0,000111	0,635
Blut-Bromgehalt im Mittel	0,000385 g	
Gehirn-Bromgehalt im Mittel	0,000139 g	

Versuchsreihe B

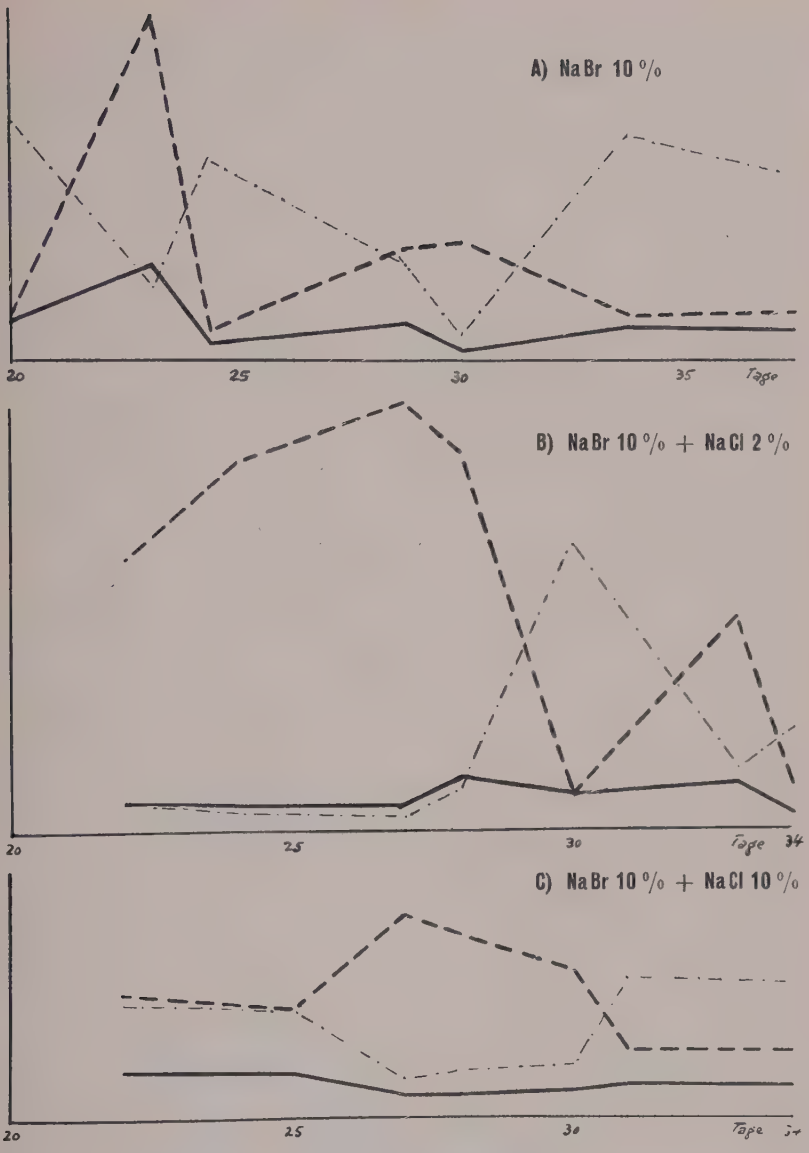
Anzahl der Tage Verabreichung der Lösung B	Gefundene Brom-Mengen in g	Quotient aus Gehirn-Brommenge und aus Blut-Brommenge
22 Tage	0,000985 (Blut) 0,000086 (Gehirn)	0,087
24 Tage	0,001320 0,000087	0,066
27 Tage	0,001534 0,000087	0,057
28 Tage	0,001384 0,000170	0,123
30 Tage	0,000117 0,000122	1,042
33 Tage	0,000792 0,000163	0,205
34 Tage	0,000173 0,000053	0,305
Blut-Bromgehalt im Mittel	0,000900 g	
Gehirn-Bromgehalt im Mittel	0,000104 g	

Versuchsreihe C

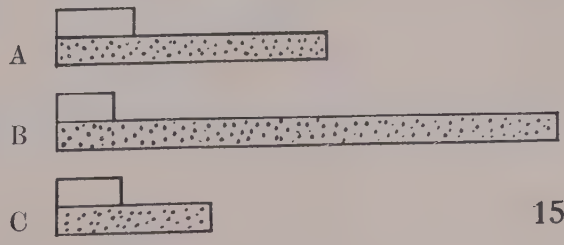
Anzahl der Tage Verabreichung der Lösung C	Gefundene Brom-Mengen in g	Quotient aus Gehirn-Brommenge und aus Blut-Brommenge
22 Tage	0,000432 (Blut) 0,000166 (Gehirn)	0,384
25 Tage	0,000399 0,000159	0,398
27 Tage	0,000137 0,000099	0,728
28 Tage	0,000161 0,000108	0,670
30 Tage	0,000195 0,000106	0,543
31 Tage	0,000503 0,000131	0,260
32 Tage	0,000492 0,000128	0,262
Blut-Bromgehalt im Mittel	0,000274 g	
Gehirn-Bromgehalt im Mittel	0,000115 g	

Stellt man die gefundenen Werte graphisch dar, so kommt man zu den folgenden Kurven. Dabei ist:

— — Blut-Bromgehalt
——— Gehirn-Bromgehalt
—·—· Quotient aus Gehirn-Brommenge und aus Blut-Brommenge



Graphische Darstellung der Mittelwerte des Gehirn- und Blut-Bromgehaltes



Daraus erhellt folgendes:

1. Man findet tatsächlich bei extrem chlorarmer Nahrung (A 10% NaBr) die höchsten Brom-Mengen im Gehirn: im Mittel 0.000139 g. Daraus aber ohne weiteres den Schluß ziehen zu wollen: je geringer die Chlor-Zufuhr, wohlverstanden bei gleichzeitiger Brom-Verabreichung, desto stärker die Brom-Wirkung, ist nur bedingt richtig; denn sonst müßte in unsern Versuchen der Brom-Gehalt bei den chlorreichsten Tieren am kleinsten sein. Er steht aber mit einem Mittelwert von 0,000115 g (C 10% NaBr + 10% NaCl) immerhin beträchtlich höher als 0,000104 g, wie ihn die schon reichlich chlorarmen Tiere (B 10 % NaBr + 2 % NaCl) liefern.
2. Den größten Blut-Bromgehalt finden wir umgekehrt bei den Tieren mit dem niedrigsten Brom-Gehalt im Gehirn (B 0,000900 g). Es folgen dann die Tiere mit dem größten Gehirn-Bromgehalt (A 0,000385 g) und nun tatsächlich an letzter Stelle diejenigen, die am meisten Chlor haben (C 0,000274 g).
3. Der Quotient aus Gehirn-Brommenge und Blut-Brommenge ist am größten bei den mit kleinern Brom-Dosen behandelten Tieren: er beträgt hier (C) 0.419; er ist 0.361 für A und 0.115 für B.

Die Gehirn-Brommenge geht nicht parallel mit der Blut-Brommenge. Der Quotient ist im ZNS zugunsten des Chlor verschoben. Damit sind wir aber umgekehrt auch noch nicht berechtigt zu behaupten: je mehr Chlor wir dem Organismus belassen oder je weniger wir ihm entziehen, desto günstiger ist das Brom-Chlor-Verhältnis im Gehirn und desto stärker ist die Brom-Wirkung. Wir dürfen aber sagen: es ist zwecklos, durch einen völligen Chlor-Entzug eine bessere Brom-Wirkung erzielen zu wollen. Um einen optimalen Brom-Effekt im ZNS zu erreichen, genügt es nicht, einfach Chlor exzessiv einzuschränken, oder man will dann die Erscheinungen eines Chlor-Mangels und andrerseits natürlich auch bis zu einem gewissen Grad die eines Bromismus in Kauf nehmen. Der Brom-Gehalt im Gehirn und damit wohl auch die spezifische Brom-Wirkung ist in erster Linie abhängig von der zugeführten Brom-Menge und erst sekundär vom Chlor-Gehalt: diese sekundäre Bedeutung des Chlors für den Gehirn-Bromgehalt geht auch daraus hervor, daß es nicht möglich ist, das Brom-Chlor-Verhältnis im Gehirn wesentlich durch gleichzeitigen Chlor-Entzug zu beeinflussen, wie etwa im Blut; oder erst bei ganz extremer Entchlorung.

Das Brom-Chlor-Gleichgewicht untersteht im Gehirn also andern Gesetzen als im Blut (und in andern Organen). *Die gegenseitige Substituierung erfolgt nicht wie man erwarten könnte und nur teilweise.*

Wenn wir schon allgemein von spezifischen Brom-Wirkungen sprachen, die eben nicht auf den Chlor-Entzug zurückzuführen sind, so trifft dies für das ZNS in noch bedeutend stärkerem Maß zu. Räumen wir der empirisch offenbar erhärteten Ansicht, daß in der Brom-Therapie (beim Epileptiker) ein gleichzeitiger Chlor-Entzug von wesentlicher Bedeutung ist, den gebührenden Platz ein, so kommen wir zum Schluß: das Brom entfaltet reine Brom-Wirkung abgesehen vom Chlor. Dieses muß wohl seinerseits dem ZNS gegenüber spezifische Effekte haben, größtenteils unabhängig vom Brom und von ihrem gegenseitigen quantitativen Verhältnis. Es ist also durchaus glaubwürdig, daß durch eine kochsalzarme Diät leichtere Fälle von Epilepsie anfallsfrei gehalten werden können. Die reine Brom-Wirkung am Gehirn ist jedoch einzig und allein nur auf das Brom zurückzuführen. Dies schließt nicht aus, daß der Brom-Gehalt bis zu einem gewissen Grad vom Chlor-Gehalt abhängig ist — und umgekehrt. Doch ist ja auch gerade im ZNS dieses Gleichgewicht zugunsten des Brom verschoben, d. h. der Brom-Gehalt im Gehirn ist nicht umgekehrt proportional dem Chlor-Gehalt, sondern er ist mehr oder weniger stark vom jeweiligen Brom-Angebot abhängig. Wie schon angedeutet, verzichte ich auf die Ergebnisse der A-Versuchstiere, die lediglich mit 10 %iger NaBr-Lösung behandelt wurden. Bei ihnen ist offenbar der Brom-Gehalt derart groß, daß das Verhältnis Brom : Chlor keine Rolle mehr spielt und dadurch der Chlor-Mangel auch eine beträchtliche Höhe erlangt hat. Und gerade auf das gegenseitige Verhältnis der beiden Halogene kommt es uns ja an.

Der relativ recht konstante Gehirn-Bromgehalt scheint uns übrigens eine einfache und klare Bestätigung der Annahme, daß die Blut-Liquorschranke dem Brom gegenüber selektive Eigenschaften besitzt (12, 13).

Umgekehrt können wir aus dem so verschiedenen Verhalten des Brom : Chlor-Gleichgewichtes den Schluß ziehen, daß die Niere ein dem Brom gegenüber wirklich ziemlich indifferentes Ausscheidungsorgan darstellt (4, 11, 22).

In einem einzigen Fall ist man vielleicht berechtigt, die Chlor-Zufuhr extrem einzuschränken, bzw. Chlor zu entziehen, nämlich

dann, wenn man eine möglichst rasch einsetzende Brom-Wirkung erzielen will. Der Brom-Gehalt ist ja in den ersten Tagen bei den Tieren der Serie A am höchsten. Doch ist es auch hier vor allem der Blut-Bromspiegel, der rasch ansteigt (wie übrigens auch bei den Tieren der Reihe B), und schon nach wenigen Tagen fällt dann der Brom-Gehalt allgemein stark ab. Bemerkenswert ist der Blut-Bromspiegel, wie ihn die Serie B aufweist; er ist nicht bloß zu Beginn ein hoher, sondern auch später absolut und relativ am höchsten.

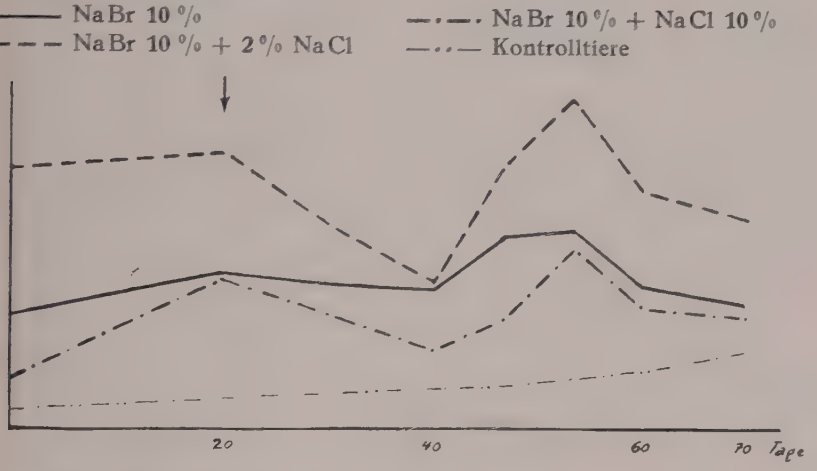
Den konstantesten Gehirn-Bromgehalt weisen die Tiere aus der Versuchsreihe C auf. Interessanterweise ist er am tiefsten bei gleichzeitig höchstem Blut-Bromgehalt. Da auch dieser letztere den kleinsten Schwankungen unterworfen zu sein scheint, bleibt der Brom-Spiegel im Gehirn auch hier am besten ausbalanciert. Für die Brom-Therapie könnte daraus der Schluß gezogen werden, daß man am wenigsten Gefahr läuft, möglicherweise gefährlich werdende Schwankungen des Gehirn-Bromgehaltes (und auch des Blut-Bromgehaltes) in Kauf nehmen zu müssen, wenn dem Organismus *kein* Chlor-Entzug zugemutet wird. *Wir können also die Ansicht nicht bestätigen, daß ein völliger Chlor-Entzug eine entsprechend gesteigerte Brom-Wirkung hervorruft.* Es ist also auch zwecklos — nach dem Vorschlag von Januschke — dem unter Brom-Medikation stehenden Patienten eine „chlorfreie" Nahrung zuzumuten, um dann dem Medikament Chlor beizufügen!

Was die Brom-Kumulierung anbelangt, so können wir diese eigentlich in keiner unserer Versuchsreihen bestätigen. Sie scheint uns in physiologischen Grenzen zu bleiben. Doch muß zugegeben werden, daß in dieser Hinsicht keine voreiligen Vergleiche der tierexperimentellen Ergebnisse mit einer vielleicht monate- oder jahrelang fortgeführten Medikation beim Menschen angestellt werden dürfen. Dies umso weniger, als es ja offenbar gerade die menschliche Psyche ist, die unter einer Brom-Anhäufung im Organismus die bedeutendsten Veränderungen erleidet.

Nach Abschluß der Arbeit gelangte ich in den Besitz einer Arbeit von Flinn (24), der nach Verabreichung von 30-45 g NaBr täglich 4 Monate lang keine Steigerung des Blut-Bromspiegels beobachten konnte. Nach Beendigung der Verabfolgung fiel der Wert ab. Diese Arbeit war mir nur im Referat zugänglich.

II. Die Abhängigkeit des Körpergewichtes vom Brom-Gehalt des Organismus.

Die Tabelle veranschaulicht das Verhalten des Körpergewichtes der Versuchstiere während der täglich fortgeführten Brom- und Chlor-Verabreichung. Dabei ist:



Wir stellen fest:

1. Es kommt nach protrahierter Brom-Verabreichung bei allen Versuchstieren zu einem anfänglichen Gewichtsverlust. Dieser dauert im allgemeinen 3-4 Wochen an und ist verschieden stark, je nach dem Verhältnis Brom : Chlor. Die B-Tiere (10 % NaBr + NaCl 2 %) erleiden den stärksten, die C-Tiere (10 % NaBr + 10 % NaCl) den schwächsten.
2. Wird mit der Brom-Darreichung fortgefahren, steigt bei allen Versuchstieren die Gewichtskurve wieder an. Die größte Zunahme, und damit die beste Erholung finden wir bei den B-Tieren, die kleinste bei den Tieren der Serie A (10 % NaBr).
3. Es folgt später in allen Versuchsreihen eine erneute geringe Gewichtsabnahme. Sie ist überall ungefähr gleich.
4. Die nicht behandelten Kontrolltiere zeigten eine leichte stetige Zunahme ihres Körpergewichtes.

Dieses verschiedene Verhalten der Körpergewichte ist offenbar von verschiedenen Faktoren abhängig. Die erste Gewichtsabnahme ist vielleicht eine psychisch bedingte: die Tiere sehen sich einer absolut neuartigen und fremden Form der Einverleibung eines ihnen ebenso fremden Pharmakons gegenüber; diese setzt ihre Freßlust naturgemäß stark herab. Später gewöhnen sie sich mehr oder minder gut daran. Die Appetenz stellt sich wieder ein und offenbar so stark, daß die Tiere ihren erlittenen kalorischen Ausfall aufzuholen trachten. Schließlich folgt dann die Brom-Wirkung: sie werden somnolent, und auch der eintretende Mangel an Bewegung nimmt ihnen jegliche Freßlust, sie magern ab.

Wir sehen daraus, daß das Verhalten des Körpergewichtes bei den Versuchstieren nur ein relativ nebensächliches ist in Bezug auf den Brom-Gehalt des Organismus. Wir dürfen also daraus keine unmittelbaren Folgerungen auf das Brom-Chlor-Verhältnis ziehen.

Zusammenfassung.

Weißen Ratten wurden während einiger Wochen täglich Mengen von je 0,4 ccm einer Lösung von Natriumbromid 10% oder Natriumbromid 10% + Natriumchlorid 2%, oder aber Natriumbromid 10% + Natriumchlorid 10% verabreicht. Die Bromnatriummenge (0,4 ccm von der 10%-igen Lösung) blieb stets die gleiche. Blut und Gehirn wurden darauf auf ihren Bromgehalt nach *Leipert* untersucht. Es konnten folgende Feststellungen gemacht werden:

1. Die Gehirn-Brommenge geht nicht parallel mit der Blut-Brommenge. Sie ist absolut kleiner. Im ganzen ist sie konstanter.
2. Die Brom-Wirkung auf das Gehirn ist in erster Linie abhängig von der zugeführten Brommenge. Sie ist erst sekundär und in weit geringerem Maße abhängig von der zugeführten Kochsalzmenge, bzw. vom gleichzeitig bestehenden Chlorspiegel im Blute.
3. Das Brom : Chlor-Verhältnis ist im zentralen Nervensystem ein anderes als im Blute (und in den übrigen Organen). Der Quotient ist im Gehirn zugunsten des Chlor verschoben.
4. Es ist nicht möglich das Brom : Chlor-Verhältnis im Gehirn durch Chlorentzug wesentlich zu beeinflussen.
5. Die Blut-Liquorschranke hat gegenüber dem Brom tatsächlich selektive Eigenschaften.
6. Eine extreme Chlor-Armut (kompletter Kochsalzentzug) bei gleichzeitiger Bromzufuhr führt zu keiner relativ größeren Bromanreicherung im Gehirn. Umgekehrt wurde bei nur geringem Chlorentzug bzw. bei gleichzeitiger Darreichung einer kleinen Kochsalzmenge ein höherer Blut-Bromspiegel gefunden.

Herrn Dozenten Dr. T. Gordonoff bin ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Literaturnachweis.

1. Richet: Comptes-rds. de Séances de la Société de Biologie, Bd. 55.
2. Féré: ebenda, Bd. 55.
3. Richet et Toulouse: ebenda, Bd. 129.
4. Bürgi: Handbuch der exp. Pharmakologie, Bd. III.
5. v. Nencki und Schoumow: Archiv f. exp. Path. und Pharm., Bd. 34.
6. Leipert: Biochemische Zeitschrift. Bd. 280, Hefte 5/6.
7. Januschke: Medizinische Klinik 1932, Nr. 33.
   Januschke: Zeitschrift für die ges. exp. Medizin. 1.
8. Ellinger und Kotake: Med. Klinik, 1910, Nr. 38.
9. Hermann und Freund: Klinische Wochenschrift, 1931, Bd. 6.
10. Meyer-Nobel: Archiv für exp. Path. und Pharm. 1928, XX.
11. Frey: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1910, Nr. 33.
12. Leipert und Watzlawek: Biochemische Zeitschrift, Bd. 280, 5/6.
13. Wallace and Brodie: The Journ. of Pharm. and Exp. Ther. 1940, Vol. 70.
14. v. Wyß: Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. 55, 59.
15. Bernoulli: Archiv für exp. Path. und Pharm. 1913, XVI.
16. Januschke und Inaba: Zeitschr. f. die ges. exp. Medizin, 1913, 1.
17. Markwalder: Archiv für exp. Path. und Pharm. 1917, V.
18. Behrens: Archiv für exp. Path. und Pharm. 103, 1/2.
19. Bangerter: Über NaCl-Verarmung beim Tier. Diss. Bern. 1934.
20. Leipert und Watzlawek: Zeitschr. für physiol. Chemie, 1934. 225.
21. Brodie and Friedman: The Journ. of Biol. Chemistry, 1938, Vol. 124.
22. Bodansky and Modell: The Journ. of Pharm. and Exp. Ther. 1941. Vol. 37.
23. Hiller: Lehrbuch der Inneren Medizin (Springer), 1936, Bd. II.
24. Flinn. J. Labor. clin. med. 1941. 26. 1325. (Ref. Chem. Zbltt. 1941. II. 2963).